



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

①2 Off nlegungsschrift
①0 DE 198 24 175 A 1

②1 Aktenzeichen: 198 24 175.5
②2 Anmeldetag: 29. 5. 98
④3 Offenlegungstag: 2. 12. 99

⑤1 Int. Cl.⁶:
C 07 D 277/42
C 07 D 417/04
C 07 D 413/04
C 07 D 401/04
C 07 D 233/50
C 07 D 263/48
C 07 D 249/14
A 61 K 31/425

DE 198 24 175 A 1

⑦1 Anmelder:
Novartis AG, Basel, CH

⑦4 Vertreter:
Spott Weinmiller & Partner, 80336 München

⑦2 Erfinder:
Erfinder wird später genannt werden

⑤5 Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht
zu ziehende Druckschriften:

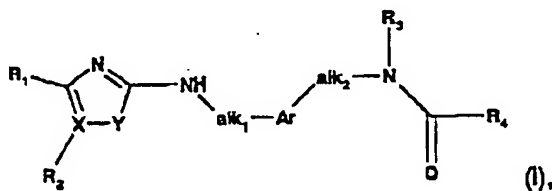
DE 195 44 687 A1
WO 97 20 821 A1

MÜLLER, Manfred, et.al.: Synthesis and
Neuropeptide Y Y₁ Receptor Antagonistic
Activity of N,N-Disubstituted ω-Guanidino-
and ω-Aminoalkanoic Acid Amides. In: Arch.
Pharm. Pharm. Med. Chem. 330, 1997, S.333-342;
Chemical Abstracts:
Vol.129, 1998, Ref. 616n;
Vol.111, 1989, Ref. 17598j;
Vol.128, 1998, Ref. 44251y;

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

⑤4 Amino-azol-Verbindungen

⑤7 Die Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel (I)



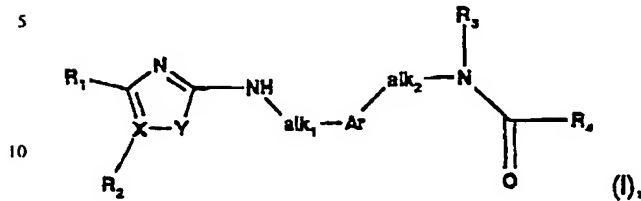
R₃ und R₄ gemeinsam für C₃-C₄-Alkylen stehen;
wobei ein (hetero-)aromatischer Rest Phenylen, Phenyl,
Pyridyl, Pyrrolyl, Thienyl, Furyl unabhängig voneinander
unsubstituiert oder ein- oder mehrfach durch einen Sub-
stituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus...

worin alk₁ und alk₂ unabhängig voneinander für eine Bin-
dung stehen oder C₁-C₄-Alkylen bedeuten;
X für das Atom C steht und Y für die Atome S, O oder NH
steht; oder
X für das Atom N steht und Y für das Atom N steht;
Ar Phenylen bedeutet;
R₁ Wasserstoff, C₁-C₇-Alkyl, C₁-C₇-Alkoxy-C₁-C₇-alkyl,
C₃-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₇-alkyl, C₁-C₇-Alkoxy, C₁-C₇-Aloxy-
C₁-C₇-alkoxy, CF₃, Halogen, Nitro oder Cyano, oder R₁
Phenyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Furyl oder Thienyl bedeutet;
R₂ falls X für C steht, die Bedeutungen von R₁ hat, oder,
falls X für N steht, Wasserstoff, C₁-C₇-Alkyl oder C₃-C₈-Cy-
cloalkyl-C₁-C₇-alkyl bedeutet;
R₃ und R₄ unabhängig voneinander Wasserstoff,
C₁-C₇-Alkyl, C₁-C₇-Alkoxy-C₁-C₇-alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl-
C₁-C₇-alkyl, Halogeno-C₁-C₇-alkyl, Aminocarbonyl-
C₁-C₇-Alkyl, wobei die Aminogruppe unsubstituiert oder
durch C₁-C₇-Alkyl oder Phenyl-C₁-C₇-alkyl unabhängig
voneinander mono- oder di-substituiert ist, oder Phenyl
oder Phenyl-C₁-C₇-alkyl bedeutet; wobei R₃ und R₄ nicht
jeweils Wasserstoff bedeuten; oder

DE 198 24 175 A 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel (I)



- worin alk₁ und alk₂ unabhängig voneinander für eine Bindung stehen oder C₁-C₄-Alkylen bedeuten;
 15 X für das Atom C steht und Y für die Atome S, O oder NH steht; oder
 X für das Atom N steht und Y für das Atom N steht;
 Ar Phenylen bedeutet;
 R₁ Wasserstoff, C₁-C₇-Alkyl, C₁-C₇-Alkoxy-C₁-C₇-alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₇-alkyl, C₁-C₇-Alkoxy, C₁-C₇-Alkoxy-
 C₁-C₇-alkoxy, CF₃, Halogen, Nitro oder Cyano, oder R₁ Phenyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Furyl oder Thienyl bedeutet;
 20 R₂, falls X für C steht, die Bedeutungen von R₁ hat, oder, falls X für N steht, Wasserstoff,
 C₁-C₇-Alkyl oder C₃-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₇-alkyl bedeutet;
 R₃ und R₄ unabhängig voneinander Wasserstoff, C₁-C₇-Alkyl, C₁-C₇-Alkoxy-C₁-C₇-alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₇-alkyl,
 Halogeno-C₁-C₇-alkyl, Aminocarbonyl-C₁-C₇-Alkyl, wobei die Aminogruppe unsubstituiert oder durch C₁-C₇-Alkyl
 oder Phenyl-C₁-C₇-alkyl unabhängig voneinander mono- oder di-substituiert ist, oder Phenyl oder Phenyl-C₁-C₇-alkyl
 25 bedeutet; wobei R₃ und R₄ nicht jeweils Wasserstoff bedeuten; oder
 R₃ und R₄ gemeinsam für C₃-C₄-Alkylen stehen;
 wobei ein (hetero-)aromatischer Rest Phenylen, Phenyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Thienyl, Furyl unabhängig voneinander unsubstituiert oder ein- oder mehrfach durch einen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C₁-C₇-Alkyl,
 C₁-C₇-Alkoxy-C₁-C₇-alkyl, Hydroxy, C₁-C₇-Alkoxy, C₁-C₇-Alkoxy-C₁-C₇-alkoxy, CF₃, Halogen, Nitro und Cyano substituiert ist;
 30 oder ein Salz, insbesondere pharmazeutisch verwendbares Salz, davon; Verfahren zur Herstellung, pharmazeutische Präparate sowie die Verwendung der Verbindungen der Formel (I) und ihrer Salze.

Die Verbindungen der Formel (I) können als, insbesondere pharmazeutisch verwendbare, Salze vorliegen. Mit der basischen Aminogruppe jeweils können Säureadditionssalze gebildet werden. Als Säurekomponente kommen beispielsweise starke anorganische Säuren, wie Mineralsäuren, z. B. Halogenwasserstoffsäuren, z. B. Chlorwasserstoffsäure, oder starke organische Carbonsäuren, z. B. Essigsäure oder Trifluoressigsäure, oder organische Sulfonsäuren, z. B. Methansulfonsäure oder p-Toluolsulfonsäure in Betracht. Umfasst sind ferner für die therapeutische Verwendung nicht geeignete Salze, die beispielsweise für die Isolierung bzw. Reinigung von freien Verbindungen der Formel (I) oder deren pharmazeutisch verwendbaren Salzen eingesetzt werden können. Zur therapeutischen Anwendung gelangen nur die pharmazeutisch verwendbaren, nicht-toxischen Salze, die deshalb bevorzugt sind.

Falls erfindungsgemäße Verbindungen mindestens zwei optisch aktive Kohlenstoffatome aufweisen, können sie dementsprechend in Form von Stereoisomeren, Stereoisomerengemischen sowie in Form der (im wesentlichen) reinen Diastereomeren vorliegen. Entsprechende Verbindungen mit einem optisch aktiven C-Atom liegen als Racemate, in erster Linie als (im wesentlichen reine) Enantiomere, vor. Entsprechende Stereoisomere sind ebenfalls von der vorliegenden Erfindung umfasst.

Die vor- und nachstehend verwendeten Allgemeinbegriffe haben, sofern nicht abweichend definiert, die nachfolgend angegebenen Bedeutungen.

C₁-C₄-Alkylen ist insbesondere Methylen, Ethylen, n-Propylen, n-Butylen, 1,2- oder 2,3-Propylen oder 1,2-, 1,3- oder 2,3-Butylen.

Phenylen bedeutet 1,2- 1,3- oder 1,4-Phenylen.

C₁-C₇-Alkyl ist z. B. Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sek-Butyl, tert-Butyl oder ein entsprechender Pentyl-, Hexyl- oder Heptylrest. Bevorzugt ist C₁-C₄-Alkyl, insbesondere Methyl.

C₁-C₇-Alkoxy ist z. B. Methoxy, Ethoxy, n-Propyloxy, Isopropyloxy, n-Butyloxy, Isobutyloxy, sec-Butyloxy, tert-Butyloxy oder ein entsprechender Pentyloxy-, Hexyloxy-, oder Heptyloxyrest. Bevorzugt ist C₁-C₄-Alkoxy. Besonders bevorzugt ist Methoxy, C₁-C₇-Alkoxy-C₁-C₇-alkyl ist insbesondere C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₄-alkyl, wie Methoxyethyl, 2-Ethoxyethyl 2-n-Propyloxyethyl oder Ethoxymethyl.

C₁-C₇-Alkoxy-C₁-C₇-alkoxy ist insbesondere C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₄-alkoxy, wie Methoxyethoxy, 2-Ethoxyethoxy, 2-n-Propyloxyethoxy oder Ethoxymethoxy.

Pyridyl ist 2-, 3- oder 4- Pyridyl.

Pyrrolyl ist 2- oder 3-Pyrrolyl, Furyl 2- oder 3- Furyl, Thienyl 2- oder 3- Thienyl.

Halogen ist insbesondere Halogen mit einer Atomnummer bis und mit 35, d. h. Fluor, Chlor oder Brom, und umfasst ferner od. Bevorzugt ist Fluor oder Chlor.

C₃-C₇-Cycloalkyl-C₁-C₇-alkyl ist insbesondere C₃-C₆-Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl, beispielsweise Cyclopropylmethyl oder -ethyl, Cyclobutylmethyl oder -ethyl, Cyclopentylmethyl oder -ethyl, oder Cyclohexylmethyl oder -ethyl. Besonders bevorzugt ist Cyclopropylmethyl.

Halogeno-C₁-C₇-alkyl ist insbesondere Halogeno-C₁-C₄-alkyl beispielsweise Chlormethyl, Trifluormethyl, 2-Trifluorethyl, 2-Chlorethyl oder 2,2,2-Trifluorethyl.

Phenyl-C₁-C₇-alkyl ist insbesondere Phenyl-C₁-C₄-alkyl, wie Benzyl oder 1- oder 2-Phenethyl.

(Hetero-)Aromatische Reste, sofern nicht abweichend definiert, sind unsubstituiert oder ein- oder mehrfach, wie zwei- oder dreifach, substituierten durch einen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Halogen, CF₃, Cyano und Nitro.

Adipositas ist ein weit verbreitetes Phänomen, das für eine ganze Reihe von Krankheitssymptomen verantwortlich ist bzw. die Gesundheit insgesamt negativ beeinflusst. Außerdem geht die Adipositas mit erheblichen sozioökonomischen Kosten einher und stellt für das Gesundheitssystem eine starke finanzielle Belastung dar. Zur Lösung dieses Problems muß ein Ansatz gefunden werden, mit dem die Adipositas und damit einhergehende Erkrankungen bzw. Störungen systematisch behandelt werden können. Es stellte sich heraus, daß durch Modulation des Neuropeptid-Y (NPY)-Rezeptor-subtyps Y5 das Essverhalten reguliert werden kann.

In umfangreichen pharmakologischen Studien konnte gezeigt werden, daß die Verbindungen (1) und ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze als Antagonisten des Neuropeptid-Y5-Rezeptorsubtyps geeignet sind.

Die Verbindungen entsprechend der vorliegenden Erfindung und ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze besitzen erwiesenermaßen eine ausgeprägte und selektive Affinität für den Rezeptorsubtyp Y5 (nachgewiesen in Y5-Bindungsstudien) und weisen in vitro und in vivo antagonistische Eigenschaften auf. Diese Eigenschaften äußern sich in vitro durch ihre Fähigkeit, den NPY-induzierten Calciumanstieg in stabil transfektierten Zellen, die den Y5-Rezeptor exprimieren, zu hemmen. In vivo zeigt sich die antagonistische Wirkung in der Fähigkeit, bei wachen Ratten die durch intraventrikuläre Applikation von NPY oder 24stündigen Nahrungsentzug induzierte Nahrungsaufnahme zu hemmen.

Bindungsexperimente

Die selektive Affinität der Verbindungen (entsprechend der vorliegenden Erfindung) für den Y5-Rezeptor wurde in einem Y5-Bindungsassay an LM(tk-)-hY5-7-Zellen, die den humanen NPY5-Rezeptor dauerhaft exprimieren, und an HEK-293-Zellen nachgewiesen, die den NPY5-Rezeptor von Ratten dauerhaft exprimieren.

Für die Herstellung der Membranen und für den Bindungsassay wurden folgende Puffer verwendet:

- a) Puffer 1 (Homogenisierungspuffer pH 7,7 bei 4°C) enthält Tris-HCl [FLUKA, Buchs, Schweiz] (20 mM) und Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA) [FLUKA Buchs, Schweiz] (5 mM); b) Puffer 2 (Suspensionspuffer, pH 7,4 bei Raumtemperatur) enthält N-2-Hydroxyethylpiperazin-N'-2-ethan-sulfonsäure (HEPES) [Boehringer Mannheim, Deutschland] (20 mM), NaCl (10 mM), CaCl₂ (1,26 mM), MgSO₄ (0,81 mM) und K₂HPO₄ (0,22 mM); c) Puffer 3 (Bindungspuffer, pH 7,4 bei Raumtemperatur) enthält HEPES (20 mM), NaCl (10 mM) und CaCl₂ (1,26 mM), MgSO₄ (0,81 mM) und K₂HPO₄ (0,22 mM) und 1 mg/ml bovines Serumalbumin [FLUKA].

Die Zellen werden in phosphatgepufferter Kochsalzlösung gewaschen und mit einem Gummiwischer gesammelt. Die Homogenisierung der Zellen erfolgt mit einem Polytron-Homogenisator (3 Impulse von 8 Sekunden) in eisgekühlter hypotoner Pufferlösung (Puffer 1, pH 7,7 bei 4°C). Das Homogenat wird 20 Minuten bei 32 000 g und 4°C zentrifugiert. Der Bodensatz wird im selben Puffer resuspendiert und erneut zentrifugiert. Der dabei entstehende Bodensatz wird in Puffer 2 suspendiert. Die Eiweißkonzentration wird mit der Coomassie-Blau-Methode bestimmt [Pierce Socochim, Lausanne, CH]. Als Standard wird bovines Serumalbumin verwendet. Die Rohmembransuspension wird in Aliquote unterteilt, in Flüssigstickstoff eingefroren und bei -80°C aufbewahrt. Vor der Verwendung werden 0,1% (1 mg/ml) bovines Serumalbumin hinzugefügt. ¹²⁵I-[Pro³⁴]hPYY (60 pM Endkonzentration, Anawa, Wangen, Schweiz), in Puffer 3 gelöst, wird als Radioligand verwendet.

Alle zu prüfenden Verbindungen werden in 10,2 M Dimethylsulfoxid (DMSO) gelöst und mit Puffer 3 auf 10⁻³ M verdünnt. Weitere Verdünnungen erfolgen mit Puffer 3 plus 10% DMSO. Die Inkubationen werden in Millipore Multiscreen FB-Filterplatten durchgeführt [Millipore Bedford, USA]. Die in jeder Probenvertiefung vorhandenen Filter werden mit 2% Polyethylenimin 30 Minuten vorbehandelt und vor der Anwendung einmal mit 300 microl Puffer 3 gespült. Folgende Substanzen werden in jede Probenvertiefung pipettiert: 60 microl Puffer 3, 20 microl ¹²⁵I-[Pro³⁴]hPYY (600 pM), 20 microl zu prüfende Verbindung (oder Bindungspuffer plus 10% DMSO für die Kontrollen), 100 microl Rohmembransuspension (ungefähr 10 microg Eiweiß). Die Inkubation erfolgt bei Raumtemperatur während zwei Stunden. Als unspezifische Bindung wird die Bindung definiert, die in Gegenwart von 1 microM [Pro³⁴]hPYY [BACHEM, Bubendorf, Schweiz] noch vorliegt. Die Inkubation wird durch Schnellfiltration und viermaliges Waschen mit 300 microl phosphatgepufferter Kochsalzlösung beendet. Die Filter werden aus den Plattenvertiefungen entfernt, in Kunststoffröhrchen eingesetzt und in einem Gammazähler Gammamaster, WALLAC, Finnland) auf ihre Radioaktivität untersucht.

Die IC₅₀-Werte der Verbindungen (entsprechend der vorliegenden Erfindung) am humanen Y5-Rezeptor liegen vorwiegend zwischen ca. 0,1 nM und ca. 10 microM.

Messung des Calciumanstiegs

Für die Bestimmung der antagonistischen Eigenschaften der Verbindungen (entsprechend der eingereichten Erfindung) in vitro wurden stabil transfektierte LM(tk-)-hY5-7-Zellen verwendet, bei denen ein NPY-induzierter Calciumanstieg wie folgt gemessen wurde. Die Zellen werden in einem EDTA (0,5 mM) und phosphatgepufferter Kochsalzlösung (PBS) enthaltenden Medium gesammelt. Dann werden die Zellen in phosphatgepufferter Kochsalzlösung gewaschen und 90 Minuten bei Raumtemperatur und pH 7,4 mit 10 microM FLUO-AM (Fluor-3-acetoxy-Methylester ergänzt durch Pluronsäure, wie vom Hersteller, Molecular Probes Inc., Eugene, Oregon, USA, vorgeschlagen) in einem Zellkulturpuffer folgender Zusammensetzung inkubiert (NaCl 120 mM, MgCl₂ 1 mM, KCl 5,4 mM, NaH₂PO₄ 0,33 mM, Glukose 11 mM, Taurin 5 mM, Pyruvat 2 mM, Glutamin 1,5 mM, HEPES 10 mM, Insulin 10 E/l, BSA 0,1%). Nach der Zentrifugation werden die Zellen in dem Zellkulturpuffer in einer Konzentration von 34 Millionen Zellen/ml resuspendiert, und es werden 200 µM Sulfinpyrazon zugegeben.

Der Calciumanstieg wird bei Raumtemperatur in einer Millititerplatte mit einem Cytofluor 2350 (Millipore) bei Wel-

lenlängen von 485 nm (Erregung) und 530 nm (Emission) gemessen. 180 microl der Zellsuspension werden in Gegenwart verschiedener Mengen der Verbindungen, die in 2 microl DMSO (jeweils dreifach) (oder in 2 microl DMSO für die Kontrollen) gelöst sind, während 5 Min. inkubiert. Anschließend wird NPY in einer Endkonzentration von 100 nM zugegeben. Die Konzentrationen der Verbindungen, die zu einer 50%igen Hemmung des maximalen Calciumanstiegs führen, werden berechnet.

In diesem Zellsystem induziert NPY in einer "bam" EC50 von 50 nM einen Calciumanstieg. Die Daten wurden mit einer Microsoft Excel-Software ausgewertet. Die Konzentrationen, die zu einer 50%igen Hemmung der Initialwerte der Kontrollen führten, sind als IC50-Werte angegeben. Die IC50-Werte wurden für die Verbindungen entsprechend der vorliegenden Erfindung und ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze bestimmt.

Die Fähigkeit der Verbindungen und ihrer pharmazeutisch verwendbaren Salze, den durch NPY induzierten Anstieg des intrazellulären Calciums zu hemmen, belegt ihre antagonistischen Eigenschaften. Die IC50-Werte liegen vorwiegend zwischen ca. 0,1 nM und ca. 10 microM.

Bestimmung der NPY-induzierten Nahrungsaufnahme bei wachen Ratten

Darüber hinaus wird dieser Antagonismus zum Y5-Rezeptorsubtyp auch in vivo bei wachen Ratten beobachtet, bei denen die NPY-induzierte Nahrungsaufnahme gehemmt werden kann. Für diese Untersuchungen wurde die Nahrungsaufnahme bei gesättigten Ratten nach zerebroventrikulärer Applikation (i.c.v.) von Neuropeptid Y [BACHEM, Feinchemikalien, Bubendorf, Schweiz] mit und ohne zusätzliche Verabreichung der Verbindungen (entsprechend der vorliegenden Erfindung) bestimmt. Alle Untersuchungen wurden mit männlichen Sprague-Dawley-Ratten mit einem Gewicht zwischen 180 und 220 g durchgeführt. Die Tiere wurden einzeln in Makrolon-Käfigen bei einem Hell-Dunkel-Rhythmus von 11 : 13 Stunden (dunkel ab 18.00) unter kontrollierten Temperaturen (21–23°C) gehalten. Wasser und Nahrung (NAFAG Lab-Futterpellets) [NAFAG Gossau, Schweiz] standen ad libitum zur Verfügung. Unter Vetanarcol-Narkose (50 mg/kg, intraperitoneal) [VETERINARIA AB, Zürich, Schweiz] wurde allen Ratten eine Führungskanüle aus Edelstahl mit Zielrichtung rechte Hirnkammer implantiert. Die stereotaktischen Koordinaten lauteten: –0,8 mm anterior und +1,3 mm lateral des Bregmas, wobei die Höheneinstellung –2,0 mm unter der Interaural-Linie betrug. Die Führungskanüle wurde auf die Dura plaziert. Die Injektionskanülen ragten –3,8 mm in ventraler Richtung (zur Schädeloberfläche) aus den Führungskanülen heraus. Den Tieren wurde postoperativ eine Erholungsphase von mindestens fünf Tagen zugestanden, bevor sie für die Untersuchungen verwendet werden.

Der Sitz der Kanüle wurde postoperativ zwei Tage vor den eigentlichen Untersuchungen überprüft; indem bei allen Ratten das Fressverhalten nach einer zerebroventrikulären (i.c.v.) Injektion von 300 pmol NPY untersucht wurde. Für die Bestimmungen der NPY-induzierten Nahrungsaufnahme wurden nur Ratten verwendet, die innerhalb von 2 Stunden nach der NPY-Injektion mindestens 2 g Futter fraßen. Die Injektionen erfolgten morgens, zwei Stunden nach Beginn der Hellphase. Die Peptide wurden in 5–10 µl synthetischer zerebrospinaler Flüssigkeit (ACSF) verabreicht [FLUKA, Buchs, Schweiz]. ACSF enthält NaCl 124 mM, KCl 3,75 mM, CaCl₂ 2,5 mM, MgSO₄ 2,0 mM, KH₂PO₄ 0,22 mM, NaHCO₃ 26 mM und Glukose 10 mM. NPY (300 pmol) wurde 10 bis 60 Minuten nach der Verabreichung der Verbindungen oder des jeweiligen Vehikels DMSO/Wasser (10% V/V), Cremophor/Wasser (20% V/V) [SIGMA, Buchs, Schweiz] oder Tween 80/Wasser (10% V/V) [FLUKA, Buchs, Schweiz] zerebroventrikulär verabreicht.

Die Nahrungsaufnahme wurde dadurch bestimmt, daß zum Zeitpunkt der NPY-Injektion eine vorher abgewogene Menge Futterpellets in die Käfige gelegt wurde. Zu jedem der in den Abbildungen angegebenen Zeitpunkte wurden die Pellets aus den Käfigen entfernt und durch neue, vorher abgewogene Pellets ersetzt.

Alle Ergebnisse sind als Mittelwerte ± SEM angegeben. Die statistische Auswertung erfolgte durch Varianzanalyse. Post-hoc-Vergleiche erfolgten mit dem Student-Newman-Keuls-Test. Statistische Signifikanz wurde bei einem p < 0,05 angenommen.

Die Verbindungen entsprechend der vorliegenden Erfindung führten bei Ratten nach oraler, intraperitonealer, subkutaner, intravenöser und transdermalen Verabreichung zu einer Hemmung der NPY-induzierten Nahrungsaufnahme, und zwar vorwiegend zwischen ca. 0,01 und ca. 100 mg/kg.

Bestimmung der Nahrungsaufnahme bei Ratten nach 24stündigem Nahrungsentzug

Aufgrund der Beobachtung, daß Nahrungsentzug einen Anstieg des NPY-Spiegels im Hypothalamus induziert, wird angenommen, daß NPY für die durch Hunger induzierte Nahrungsaufnahme verantwortlich ist. Deshalb wurden die Verbindungen (entsprechend der eingereichten Erfindung) auch bei Ratten nach 24stündigem Nahrungsentzug geprüft. Diese Untersuchungen wurden mit männlichen Sprague-Dawley-Ratten mit einem Gewicht zwischen 180 und 250 g durchgeführt. Die Tiere wurden für die Dauer der Studie in Einzelkäfigen gehalten und erhielten mit Ausnahme des 24stündigen Futterentzugs Futter und Leitungswasser ad libitum. Die Tiere wurden bei 22 ± 2°C und kontrollierter Luftfeuchtigkeit und einem Hell-Dunkel-Rhythmus von 12 : 12 Stunden gehalten (Licht von 6.00 bis 18.00). Nach dem Einsetzen der Ratten in Einzelkäfige konnten sich die Tiere zwei Wochen lang an ihre neue Umgebung und an die pulverförmige Nahrung bzw. die Futterpellets [NAFAG, Gossau, Schweiz] gewöhnen (Akklimationsphase). Nach Abschluß dieser Phase erhielten die Tiere 24 Stunden lang kein Futter (Beginn 8.00 morgens). Am Ende der Hungerphase wurden den Tieren entweder die Verbindungen entsprechend der vorliegenden Erfindung oder ein gleichwertiges Volumen des jeweiligen Vehikels DMSO/Wasser (10%, V/V), Cremophor/Wasser (20%, V/V) oder Tween 80/Wasser (10%, V/V) intraperitoneal, intravenös oder oral verabreicht. Zehn bis 60 Minuten später erhielten die Tiere wieder Futter. Während der folgenden 24 Stunden wurde die Nahrungsaufnahme zu verschiedenen Zeitpunkten gemessen. Die Hemmung der Nahrungsaufnahme durch die Verbindungen entsprechend der vorliegenden Erfindung wurde prozentual zur Nahrungsaufnahme der mit Vehikel behandelten Kontrolltiere angegeben.

Die Verbindungen entsprechend der vorliegenden Erfindung führten in diesem Modell mit Ratten, denen die Nahrung entzogen worden war, nach oraler, intraperitonealer, subkutaner oder intravenöser Verabreichung zu einer Hemmung der

Nahrungsaufnahme; die ED50 lag zwischen 0,01 und ca. 100 mg/kg.

Bestimmung der Nahrungsaufnahme bei adipösen Zuckerratten

Die antiadipöse Wirksamkeit der Verbindungen entsprechend der vorliegenden Erfindung konnte auch bei adipösen Zuckerratten nachgewiesen werden, einem bekannten Tiermodell für Adipositas. Die Studien wurden mit männlichen adipösen Zuckerratten (fa/fa) [HARLAN CPB, Austerlitz, NL] mit einem Gewicht zwischen 480 und 500 g durchgeführt. Die Tiere wurden für die Dauer der Studie einzeln in Stoffwechselkäfigen gehalten und erhielten Futter in Pulverform und Leitungswasser ad libitum. Die Tiere wurden in einem Raum bei einem Hell-Dunkel-Rhythmus von 12 : 12 Stunden (Licht von 8.00 bis 20.00) und einer Temperatur von 24°C sowie kontrollierter Luftfeuchtigkeit gehalten. Nach dem Einsetzen in die Stoffwechselkäfige konnten sich die Ratten sechs Tage lang an ihre neue Umgebung und an die Pulvernahrung gewöhnen (Akklimationsphase). Nach Abschluß dieser Phase wurde der Futterverbrauch während der Hell- und Dunkelphasen bestimmt. Nach einer dreitägigen Kontrollphase wurden die Tiere mit den Verbindungen entsprechend der vorliegenden Erfindung oder den DMSO/Wasser (10% V/V), Cremophor/Wasser (20% V/V) [SIGMA, Fuchs, Schweiz] oder Tween 80/Wasser (10% V/V) [FLUKA, Buchs, Schweiz] behandelt.

Die Verbindungen entsprechend der vorliegenden Erfindung führten bei den adipösen Zuckerratten nach oraler, intraperitonealer, subkutaner oder intravenöser Verabreichung zu einer Hemmung der Nahrungsaufnahme, und zwar vorwiegend zwischen ca. 0,01 und ca. 100 mg/kg.

Bestimmung der Nahrungsaufnahme bei adipösen Mäusen

Die antiadipöse Wirksamkeit der Verbindungen entsprechend der vorliegenden Erfindung konnte auch bei genetisch adipösen Mäusen nachgewiesen werden. Die Untersuchungen wurden mit männlichen und/oder weiblichen Mäusen mit ob/ob-Mutation durchgeführt (The Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME) (C57BL/61-ob), die zwischen 30 und 80 Gramm wogen. Die Mäuse wurden einzeln in Makrolon- oder Stoffwechselkäfigen gehalten und erhielten Futter in Pulverform und Leitungswasser ad libitum. Die Mäuse wurden bei 24°C und einem Hell-Dunkel-Rhythmus von 12 : 12 Stunden (Licht von 8.00 bis 20.00) gehalten. Nach dem Einsetzen der Mäuse in die Käfige konnten sich die Tiere sechs Tage lang an ihre neue Umgebung gewöhnen (Akklimationsphase). Nach einer dreitägigen Kontrollphase, in der die Nahrungsaufnahme und das Körpergewicht überwacht wurden, wurden die Mäuse mit den Verbindungen entsprechend der eingereichten Erfindung oder den DMSO/Wasser (10% V/V), Cremophor/Wasser (20% V/V) [SIGMA, Buchs, Schweiz] oder Tween 80/Wasser (10% V/V) [FLUKA, Buchs, Schweiz] behandelt.

Die Verbindungen entsprechend der vorliegenden Erfindung führten bei den adipösen ob/ob-Mäusen nach oraler, intraperitonealer, subkutaner oder intravenöser Verabreichung zu einer Hemmung der Nahrungsaufnahme und zwar vorwiegend in einem Bereich zwischen ca. 0,01 und ca. 100 mg/kg.

Die oben dargestellten tierexperimentellen Untersuchungen zeigen eindeutig, daß der Y5-Rezeptorsubtyp der primäre Mediator der NPY-induzierten Nahrungsaufnahme ist und daß entsprechende Antagonisten zur Behandlung der Adipositas und verwandter Erkrankungen verwendet werden können [Nature, Vol. 382, 168-171 (1996)].

Die Verbindungen entsprechend der vorliegenden Erfindung können die entweder durch zerebroventrikuläre Applikation von NPY oder durch Nahrungsentzug induzierte Nahrungsaufnahme sowie die spontane Nahrungsaufnahme bei adipösen Zuckerratten und ob/ob-Mäusen hemmen. Demnach wirken die Verbindungen (entsprechend der eingereichten Erfindung) der Bindung des Neuropeptids Y (NPY) an den Y5-Rezeptorsubtyp entgegen (NPY-Antagonismus) und können insbesondere für die Behandlung und Prävention von Störungen oder Erkrankungen verwendet werden, die mit dem Y5-Rezeptorsubtyp assoziiert sind, d. h. bei denen der NPY-Y5-Rezeptorsubtyp beteiligt ist. Vorzugsweise könnten sie zur Behandlung von Erkrankungen eingesetzt werden, die durch Eßstörungen bedingt sind wie Adipositas, Bulimia nervosa, Diabetes, Dyslipidämie und Hypertonie. Darüber hinaus könnten sie zur Behandlung von Gedächtnisschwund, epileptischen Krampfanfällen, Migräne, Schlafstörungen und Schmerzen und zusätzlich zur Behandlung von sexuellen Störungen, Depression, Angstzuständen, zerebralen Blutungen, Schock, dekompensierter Herzinsuffizienz, nasaler Kongestion und Diarrhöe eingesetzt werden.

Die Erfindung betrifft eine Behandlungsmethode von Erkrankungen und Störungen in Verbindung mit dem NPY-Y5-Rezeptorsubtyp, die insbesondere zur Prophylaxe und Behandlung von Störungen und Erkrankungen eingesetzt werden könnten, bei denen der NPY-Y5-Rezeptorsubtyp beteiligt ist, und zwar vorzugsweise zur Behandlung von Erkrankungen, die durch Eßstörungen bedingt sind wie Adipositas, Bulimia nervosa, Diabetes, Dyslipidämie und Hypertonie. Darüber hinaus könnten sie zur Behandlung von Gedächtnisschwund, epileptischen Krampfanfällen, Migräne, Schlafstörungen und Schmerzen und zusätzlich zur Behandlung von sexuellen Störungen, Depression, Angstzuständen, zerebralen Blutungen, Schock, dekompensierter Herzinsuffizienz, nasaler Kongestion und Diarrhöe verwendet werden. Die Methode besteht darin, daß Warmblüter einschließlich Menschen, die eine derartige Behandlung benötigen, eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung mit der Formel (I) der des pharmazeutisch verwendbaren Salzes dieser Verbindung erhalten.

Die Erfindung betrifft die Verwendung einer Verbindung mit der Formel (I) oder eines pharmazeutisch verwendbaren Salzes dieser Verbindung, wie weiter oben bereits beschrieben wurde und im folgenden noch für die Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und Behandlung entsprechender Erkrankungen oder Störungen beschrieben wird.

Die Erfindung betrifft ein Arzneimittel, das eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz dieser Verbindung enthält, wie dies weiter oben bereits beschrieben wurde und im folgenden noch für die Behandlung entsprechender Erkrankungen oder Störungen beschrieben wird.

Die Erfindung betrifft insbesondere eine Verbindung der Formel (I), worin alk_1 und alk_2 unabhängig voneinander für eine Bindung stehen oder C_1 - C_4 -Alkylen bedeuten; X für das Atom C steht und Y für die Atome S, O oder NH steht; oder X für das Atom N steht und Y für das Atom N steht;

Ar Phenylen bedeutet;

R₁ C₁-C₄-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, CF₃, Halogen, Nitro oder Cyano, oder R₁ Phenyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Furyl oder Thienyl bedeutet;

R₂, falls X für C steht, die Bedeutungen von R₁ hat oder, falls X für N steht, Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl oder C₃-C₆-Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl bedeutet;

R₃ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₄-alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl, Halogeno-C₁-C₄-alkyl, Aminocarbonyl-C₁-C₄-Alkyl, wobei die Aminogruppe unsubstituiert oder durch C₁-C₄-Alkyl oder Phenyl-C₁-C₄-alkyl unabhängig voneinander mono- oder disubstituiert ist, Phenyl-C₁-C₄-alkyl bedeutet;

R₄ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl bedeutet; wobei R₃ und R₄ nicht jeweils Wasserstoff bedeuten; oder

R₃ und R₄ gemeinsam für C₃-C₄-Alkylen stehen;

wobei ein (hetero-)aromatischer Rest Phenylen, Phenyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Thienyl, Furyl unabhängig voneinander unsubstituiert oder ein- oder mehrfach durch einen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₄-alkyl, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₄-alkoxy, CF₃, Halogen, Nitro und Cyano substituiert ist;

oder ein Salz, insbesondere pharmazeutisch verwendbares Salz, davon.

Die Erfindung betrifft insbesondere eine Verbindung der Formel (I), worin alk₁ und alk₂ unabhängig voneinander für eine Bindung stehen oder C₁-C₄-Alkylen bedeuten;

X für das Atom C steht und Y für die Atome S, O oder NH steht; oder

X für das Atom N steht und Y für das Atom N steht;

Ar Phenylen bedeutet;

R₁ Phenyl oder Pyridyl bedeutet;

R₂, falls X für C steht, die Bedeutungen von R₁ hat oder, falls X für N steht, Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl oder C₃-C₆-Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl bedeutet;

R₃ C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₄-alkyl, Halogeno-C₁-C₄-alkyl, Aminocarbonyl-C₁-C₄-Alkyl, wobei die Aminogruppe unsubstituiert oder durch C₁-C₄-Alkyl oder Phenyl-C₁-C₄-alkyl unabhängig voneinander mono- oder di-substituiert ist, Phenyl-C₁-C₄-alkyl bedeutet;

R₄ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl bedeutet; oder

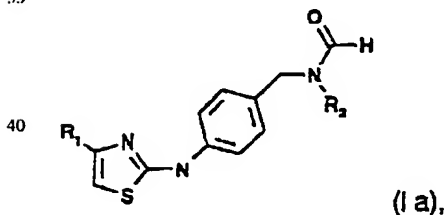
wobei ein (hetero-)aromatischer Rest Phenylen, Phenyl oder Pyridyl unabhängig voneinander unsubstituiert oder ein- oder mehrfach durch einen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Halogen, CF₃, Cyano und Nitro substituiert ist;

oder ein Salz, insbesondere pharmazeutisch verwendbares Salz, davon.

Die Erfindung betrifft insbesondere eine Verbindung der Formel (I), worin X für C steht; Y für S steht; oder ein Salz, insbesondere pharmazeutisch verwendbares Salz, davon.

Die Erfindung betrifft insbesondere eine Verbindung der Formel (Ia)

35



45 worin

R₁ Phenyl bedeutet, welches unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist durch einen Substituenten ausgewählt aus C₁-C₄-Alkyl und Halogen;

R₃ C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₄-alkyl, Halogeno-C₁-C₄-alkyl oder C₁-C₄-Alkyl, welches durch C₁-C₄-Alkylamino-carbonyl substituiert ist, bedeutet; oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz davon.

Die Erfindung betrifft insbesondere eine Verbindung der Formel (Ia), worin

R₁ Phenyl, welches unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist durch C₁-C₄-Alkyl oder Halogen;

R₃ C₁-C₄-Alkyl bedeutet; oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz davon.

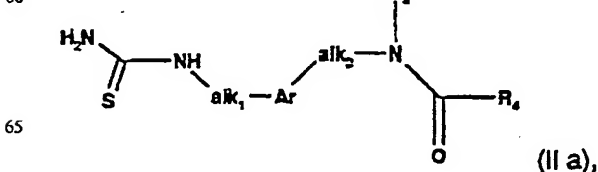
Die Erfindung betrifft insbesondere eine Verbindung der Formel (Ia), worin

R₁ Phenyl oder Fluorphenyl, wie 3-Fluorphenyl, bedeutet; und R₃ C₁-C₄-Alkyl, wie Methyl, Ethyl oder Isopropyl, bedeutet; oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz davon.

Die Erfindung betrifft ferner Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemässen Verbindungen. Ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I), worin X für C steht,

R₂ Wasserstoff bedeutet und Y für S steht, z. B. dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel (IIa)

60



65

mit einer Verbindung der Formel $R_1\text{-CH}(R_1\text{-CO-Hal})$ (IIb), worin Hal Halogen bedeutet, umsetzt.

Die vor- und nachstehend beschriebenen Umsetzungen werden in an sich bekannter Weise durchgeführt, z. B. in Ab- oder üblicherweise in Anwesenheit eines geeigneten Lösungs- oder Verdünnungsmittels oder eines Gemisches derselben, wobei man je nach Bedarf unter Kühlen, bei Raumtemperatur oder unter Erwärmen, z. B. in einem Temperaturbereich von etwa -80°C bis zur Siedetemperatur des Reaktionsmediums, vorzugsweise von etwa -10° bis etwa $+200^\circ\text{C}$, und, falls erforderlich, in einem geschlossenen Gefäß, unter Druck, in einer Inertgasatmosphäre und/oder unter wasserfreien Bedingungen arbeitet.

Halogen bedeutet vorzugsweise Brom, ferner Iod.

Die Umsetzung wird vorzugsweise in Gegenwart einer organischen Base durchgeführt. Als derartige Base kommt z. B. ein Tri- $C_1\text{-C}_7$ -alkylamin, wie Triethylamin, ebenso ein Tri- $C_1\text{-C}_7$ -alkylamin mit voluminösen Resten, z. B. Ethyldiisopropylamin, oder eine heterocyclische Base, z. B. Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin oder N-Methylmorpholin, in Frage.

Das Ausgangsmaterial der Formel (IIa), worin X für C steht und Y für S steht, kann beispielsweise hergestellt werden, indem man von einer Verbindung der Formel $O_2N\text{-alk}_1\text{-Ar-alk}_2\text{-Hal}$ (IIc) ausgeht, worin Hal Halogen, insbesondere Chlor, Brom oder Iod, vorzugsweise Brom, bedeutet, und diese mit einem Amin der Formel $R_3\text{-NH}_2$ (IId) umsetzt. Eine so erhältliche Verbindung der Formel $O_2N\text{-alk}_1\text{-Ar-alk}_2\text{-NH-R}_3$ (IIe) wird im nächsten Reaktionsschritt mit einem dem Strukturelement zugrundeliegenden -CO-R_4 Säurehalogenid oder Säureanhydrid zu einer Verbindung der Formel $O_2N\text{-alk}_1\text{-Ar-alk}_2\text{-N(R}_3\text{-CO-R}_4)$ (IIf) umgesetzt. Zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I), worin R_4 Wasserstoff ist, verwendet man beispielsweise als Formylierungsmittel Formylacetanhydrid. Im folgenden Reaktionsschritt wird die Nitrogruppe mit Hilfe eines geeigneten Reduktionsmittels, z. B. durch Hydrierung mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, wie Palladium/Kohle, zur Aminogruppe reduziert. Schliesslich wird diese Aminogruppe mit einem Isothiocyanat, wie Benzoylisothiocyanat, behandelt, woraus eine entsprechende Verbindung der Formel (IIa) resultiert.

Das Ausgangsmaterial der Formel (IIb) ist bekannt oder kann in an sich bekannter Weise hergestellt werden. Beispielsweise ist eine Verbindung der Formel (IIb) zugänglich, indem man eine Verbindung der Formel $R_1\text{-CO-CH}_2\text{-R}_2$ (IIg) halogeniert, z. B. mit Brom bromiert.

Ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I), worin ist X für C steht, R_2 Wasserstoff bedeutet und Y für N steht, z. B. dadurch gekennzeichnet, dass man von einer Verbindung der Formel (IIa) ausgeht, diese S-alkyliert, z. B. mit Methyljodid in das Methylthio-Derivat überführt, und anschliessend mit einer Verbindung der Formel $R_1\text{-CO-CH(R}_2\text{)-NH}_2$ (IIh) oder einem Salz davon in Gegenwart einer der vorstehend genannten Basen, z. B. Hünig-Base, zum entsprechenden Imidazol-Derivat der Formel (I) umsetzt.

Das Ausgangsmaterial der Formel (IIh) ist bekannt oder kann in an sich bekannter Weise hergestellt werden.

Die Erfindung wird insbesondere durch die Beispiele illustriert und betrifft auch die in den Beispielen genannten neuen Verbindungen sowie deren Verwendung und ihre Verfahren zur Herstellung.

Salze von Verbindungen der Formel (I) können in an sich bekannter Weise hergestellt werden. So erhält man beispielsweise Säureadditionssalze von Verbindungen der Formel (I) durch Behandeln mit einer Säure oder einem geeigneten Ionenaustauscherreagenz. Säureadditionssalze können in üblicher Weise in die freien Verbindungen überführt werden, z. B. durch Behandeln mit einem geeigneten basischen Mittel.

Erhaltene Säureadditionssalze können in an sich bekannter Weise in andere Salze überführt werden, z. B. durch Behandeln mit einem geeigneten Metallsalz, wie einem Natrium-, Barium- oder Silbersalz, einer anderen Säure in einem geeigneten Lösungsmittel, in welchem ein sich bildendes anorganisches Salz unlöslich ist und damit aus dem Reaktionsgleichgewicht ausscheidet.

Die Verbindungen der Formel (I), einschliesslich ihrer Salze, können auch in Form von Hydraten erhalten werden oder das zur Kristallisation verwendete Lösungsmittel einschliessen (Solvate).

Infolge der engen Beziehung zwischen den neuen Verbindungen in freier Form und in Form ihrer Salze sind vorstehend und nachfolgend unter den freien Verbindungen und ihren Salzen sinn- und zweckgemäss gegebenenfalls auch die entsprechenden Salze bzw. freien Verbindungen zu verstehen.

Erhaltene Diastereomergemische und Racematgemische können auf Grund der physikalisch-chemischen Unterschiede der Bestandteile in bekannter Weise in die reinen Diastereomeren bzw. Enantiomere aufgetrennt werden, beispielsweise durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation.

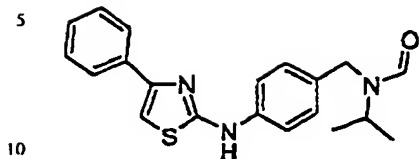
Die neuen Verbindungen der Formel (I) können z. B. in Form pharmazeutischer Präparate Verwendung finden, welche eine therapeutisch wirksame Menge der Aktivsubstanz, gegebenenfalls zusammen mit anorganischen oder organischen, festen oder flüssigen, pharmazeutisch verwendbaren Trägerstoffen enthalten, die sich zur enteralen, z. B. oralen, oder parenteralen Verabreichung eignen. Die vorliegenden pharmazeutischen Präparate, die, wenn erwünscht, weitere pharmakologisch wirksame Stoffe enthalten können, werden in an sich bekannter Weise, z. B. mittels konventioneller Misch-, Granulier-, Dragier-, Lösungs- oder Lyophilisierungsverfahren hergestellt und enthalten von etwa 0,1% bis 100%, insbesondere von etwa 1% bis etwa 50%, Lyophilisate bis etwa 100% des Aktivstoffes.

Die Erfindung betrifft ebenfalls die Verwendung der Verbindungen der Formel (I), vorzugsweise zur Herstellung von pharmazeutischen Präparaten. Die Dosierung kann von verschiedenen Faktoren, wie Applikationsweise, Spezies, Alter und/oder individuellem Zustand abhängen. Die täglich zu verabreichenden Dosen liegen bei oraler Applikation zwischen etwa 0,25 und etwa 10 mg/kg und für Warmblüter mit einem Körpergewicht von etwa 70 kg vorzugsweise zwischen etwa 20 mg und etwa 500 mg.

Die nachfolgenden Beispiele dienen der Illustration der Erfindung; Temperaturen sind in Celsiusgraden angegeben.

Beispiel 1

N-Isopropyl-N-[4-(4-phenyl-thiazol-2-ylamino)-benzyl]-formamid

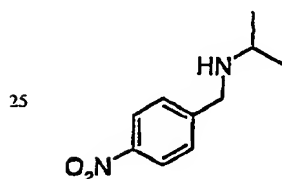


0.38 g N-isopropyl-N-(4-thiocarbamoylamino-benzyl)-formamid in 0.21 ml Triethylamin und 5 ml Ethanol werden zum Sieden erhitzt und mit 0.3 g Phenacylbromid versetzt. Man hält das Gemisch während 20 Minuten unter Rückfluss, kühlt ab, nimmt in Methylenchlorid auf und wäscht mit Wasser. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, eingeengt, in Acetonitril aufgenommen und mit 1.1 Äquivalent Salzsäure in Ethanol versetzt. Man erhält N-isopropyl-N-[4-(4-phenyl-thiazol-2-ylamino)-benzyl]-formamid als weisse Kristalle. Schmelzpunkt 173°C.

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise wie folgt hergestellt werden:

(a) Isopropyl-(4-nitro-benzyl)-amin Hydrochlorid (GAS Reg.No. 11 1961-43-4, Beilstein III, Vol. 12, Seite 2365)

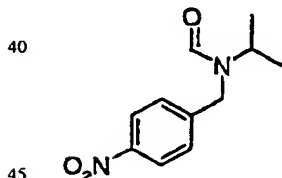
20



7 ml Isopropylamin in 50 ml Toluol werden bei Raumtemperatur tropfenweise mit einer Lösung von 5 g p-Nitrobenzylbromid in 20 ml Methylenchlorid versetzt. Man rührt bei Raumtemperatur während 4 Stunden. Das Reaktionsgemisch wird darauf in Essigester aufgenommen, mit Wasser gewaschen und getrocknet über Natriumsulfat. Der ölige Rückstand wird in Isopropanol gelöst und 5-6 normaler Salzsäurelösung in Isopropanol versetzt. Man erhält N-isopropyl-(4-nitro-benzyl)-amin Hydrochlorid als weisse Kristalle. ¹H-NMR (DMSO-d₆): 9.55 ppm (2H, s, breit), 8.3 (2H, d), 7.9 (2H, d), 4.3 (2H, benzyl), 3.3 (1H, m), 1.3 (6H, d).

35

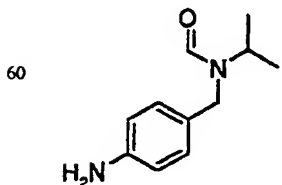
(b) N-Isopropyl-N-(4-nitro-benzyl)-formamid



250 mg Isopropyl-(4-nitro-benzyl)-amin-Hydrochlorid, 10 ml Methylenchlorid und 0.754 ml Diisopropylethylamin werden vorgelegt. Man versetzt tropfenweise über eine Dauer von 1 Stunde mit einer Lösung von 191 mg Formylacetanhydrid (gemischtes Anhydrid aus Essigsäure und Ameisensäure, Beilstein E II, Vol. 2, p. 170, H. Vol. 2, p. 165, E IV, Vol. 2, p. 386, E III, Vol. 2, p. 370, GAS Reg.No. 2258-42-6) in 10 ml Methylenchlorid. Das Gemisch wird während 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, mit Wasser extrahiert, getrocknet (Natriumsulfat) und eingeengt. Man löst den Rückstand in Essigester und versetzt mit etwas Ether (Trübung). Nach Stehenlassen bei Raumtemperatur über Nacht fällt N-Isopropyl-N-(4-nitro-benzyl)-formamid als bräunliches Kristallisat aus. Trocknen im Hochvakuum bei 60°C liefert das Produkt mit einem Schmelzpunkt von 136°C. im ¹H-NMR (DMSO-d₆) werden Rotamere beobachtet.

55

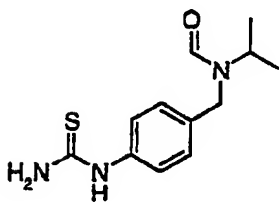
(c) N-(4-Amino-benzyl)-N-isopropyl-formamid



1.37 g N-Isopropyl-N-(4-nitro-benzyl)-formamid in 30 ml Tetrahydrofuran werden in Gegenwart von 0.15 g Palladiumkohle (10%) bei Raumtemperatur unter Normaldruck bis zur Sättigung hydriert. Durch Filtration wird vom Katalysator befreit und die erhaltene Lösung eingeengt. ¹H-NMR (DMSO-d₆) jeweils 2 Rotamere: 8.28 and 8.15 ppm (1H, 2s), 6.9

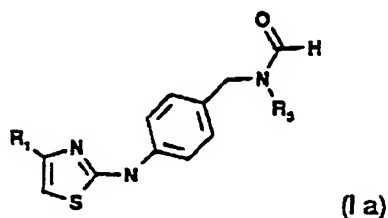
(2H, 2d), 6.5 (2H, 2d), 5.0 (2H, breit), 4.23 und 4.2 (2H, 2s), 4.1 und 3.7 (1 H, 2m), 1.1 und 1.0 (6H, 2d). Das so erhaltene Rohprodukt N-(4-Amino-benzyl)-N-isopropyl-formamid wird 50 in der nächsten Stufe eingesetzt.

(d) N-Isopropyl-N-(4-thiocarbamoylamino-benzyl)-formamid



5.4 g N-(4-Amino-benzyl)-N-isopropyl-formamid n 30 m Tetrahydrofuran werden mit 2.7 m Benzoylisothiocyanat versetzt. Das Gemisch wird während 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann im Vakuum eingeeengt. Man versetzt mit 150 ml Methanol und einer Lösung von 2.8 g Kaliumcarbonat in 50 m Wasser und rührt 4 Stunden bei Raumtemperatur (bis Lösung eintritt). Das Reaktionsgemisch wird eingeeengt und die übrigbleibende wässrige Phase mit Methylenchlorid extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Einengen wird aus Ether kristallisiert und man erhält N-Isopropyl-N-(4-thiocarbamoylamino-benzyl)-formamid als weisse Kristalle. Rf-Wert 0.1 (Petrolether/Essigester 1 : 1).

In analoger Weise, beispielsweise wie in Beispiel 1 beschrieben, kann man folgende Verbindungen der Formel (Ia) herstellen:



Beispiel	R ₁	R ₃	m.p. [°C]
2 *)	Phenyl		90
3	Phenyl	Methyl	136
4 *)	Phenyl	Methyl	144
5 *)	meta-Fluoro-phenyl	Ethyl	100
6 *)	meta-Fluoro-phenyl	Isobutyl	110
7 *)	Phenyl	Ethyl	156
8 *)	Phenyl	Isobutyl	135
9 *)	Phenyl	Butyl	100
10 *)	Phenyl	Isopropyl	173
11 *)	Phenyl	2-Methoxy-ethyl	110
12 *)	meta-Fluoro-phenyl	Isopropyl	115
13 *)	meta-Methyl-phenyl	Isopropyl	148
14 *)	meta-Fluoro-phenyl	-CH ₂ CF ₃	150
15 *)	meta-Fluoro-phenyl	-CH ₂ CH ₂ F	178
16 *)	meta-Fluoro-phenyl	2-Methoxy-ethyl	148
17 *)	meta-Chloro-phenyl	2-Methoxy-ethyl	168

*) = Liegt als Hydrochlorid vor.

Formulierungsbeispiel

Gelatinesteckkapseln, enthaltend 100 mg Wirkstoff, z. B. N-isopropyl-N-[4-(4-phenyl-thiazol-2-ylamino)-benzyl]-formamid oder ein Salz, z. B. das Hydrochlorid, davon, können z. B. folgendermassen hergestellt werden:

Zusammensetzung (für 1000 Kapseln)

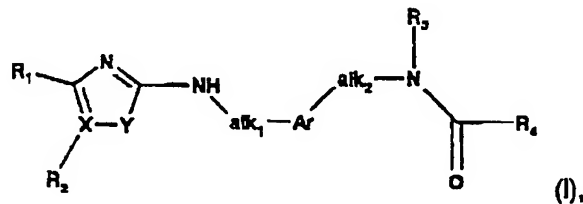
Wirkstoff	100,0 g
Lactose	250,0 g
mikrokristalline Zellulose	30,0 g
Natriumlaurylsulfat	2,0 g
Magnesiumstearat	8,0 g

Das Natriumlaurylsulfat wird durch ein Sieb mit einer Maschenweite von 0,2 mm zu dem lyophilisierten Wirkstoff hinzugesiebt. Beide Komponenten werden innig vermischt. Dann wird zunächst die Lactose durch ein Sieb mit einer Ma-

schenweite von 0,6 mm und dann die mikrokristalline Zellulose durch ein Sieb mit einer Maschenweite von 0,9 mm hinzugesiebt. Daraufhin wird erneut 10 Minuten innig gemischt. Zuletzt wird das Magnesiumstearat durch ein Sieb mit einer Maschenweite von 0,8 mm hinzugesiebt. Nach 3minütigem weiteren Mischen werden je 390 mg der erhaltenen Formulierung in Gelatinesteckkapseln der Grösse 0 abgefüllt.

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (I)



worin alk₁ und alk₂ unabhängig voneinander für eine Bindung stehen oder C₁-C₄-Alkylen bedeuten;

X für das Atom C steht und Y für die Atome S, O oder NH steht; oder

X für das Atom N steht und Y für das Atom N steht;

Ar Phenylen bedeutet;

R₁ Wasserstoff, C₁-C₇-Alkyl, C₁-C₇-Alkoxy-C₁-C₇-alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₇-alkyl, C₁-C₇-Alkoxy, C₁-C₇-Alkoxy-C₁-C₇-alkoxy, CF₃, Halogen, Nitro oder Cyano, oder R₁ Phenyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Furyl oder Thienyl bedeutet;

R₂, falls X für C steht, die Bedeutungen von R₁ hat, oder, falls X für N steht, Wasserstoff, C₁-C₇-Alkyl oder C₃-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₇-alkyl bedeutet;

R₃ und R₄ unabhängig voneinander Wasserstoff, C₁-C₇-Alkyl, C₁-C₇-Alkoxy-C₁-C₇-alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₇-alkyl, Halogeno-C₁-C₇-alkyl, Aminocarbonyl-C₁-C₇-Alkyl, wobei die Aminogruppe unsubstituiert oder durch C₁-C₇-Alkyl oder Phenyl-C₁-C₇-alkyl unabhängig voneinander mono- oder di-substituiert ist, oder Phenyl oder Phenyl-C₁-C₇-alkyl bedeutet;

wobei R₃ und R₄ nicht jeweils Wasserstoff bedeuten; oder

R₃ und R₄ gemeinsam für C₁-C₄-Alkylen stehen;

wobei ein (hetero-)aromatischer Rest Phenylen, Phenyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Thienyl, Furyl unabhängig voneinander unsubstituiert oder ein- oder mehrfach durch einen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C₁-C₇-Alkyl, C₁-C₇-Alkoxy-C₁-C₇-alkyl, Hydroxy, C₁-C₇-Alkoxy, C₁-C₇-Alkoxy-C₁-C₇-alkoxy, CF₃, Halogen, Nitro und Cyano substituiert ist;

oder ein Salz davon.

2. Verbindung gemäss Anspruch 1 der Formel (I), worin

worin alk₁ und alk₂ unabhängig voneinander für eine Bindung stehen oder C₁-C₄-Alkylen bedeuten;

X für das Atom C steht und Y für die Atome S, O oder NH steht; oder

X für das Atom N steht und Y für das Atom N steht;

Ar Phenylen bedeutet;

R₁ C₁-C₄-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, CF₃, Halogen, Nitro oder Cyano, oder R₁ Phenyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Furyl oder Thienyl bedeutet;

R₂, falls X für C steht, die Bedeutungen von R₁ hat oder, falls X für N steht, Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl oder C₃-C₆-Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl bedeutet;

R₃ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₄-alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl, Halogeno-C₁-C₄-alkyl, Aminocarbonyl-C₁-C₄-Alkyl, wobei die Aminogruppe unsubstituiert oder durch C₁-C₄-Alkyl oder Phenyl-C₁-C₄-alkyl unabhängig voneinander mono- oder disubstituiert ist, Phenyl-C₁-C₄-alkyl bedeutet;

R₄ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl bedeutet; wobei R₃ und R₄ nicht jeweils Wasserstoff bedeuten; oder

R₃ und R₄ gemeinsam für C₃-C₄-Alkylen stehen;

wobei ein (hetero-)aromatischer Rest Phenylen, Phenyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Thienyl, Furyl unabhängig voneinander unsubstituiert oder ein- oder mehrfach durch einen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₄-alkyl, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₄-alkoxy, CF₃, Halogen, Nitro und Cyano substituiert ist;

oder ein Salz davon.

3. Verbindung gemäss Anspruch 1 der Formel (I), worin

alk₁ und alk₂ unabhängig voneinander für eine Bindung stehen oder C₁-C₄-Alkylen bedeuten;

X für das Atom C steht und Y für die Atome S, O oder NH steht; oder

X für das Atom N steht und Y für das Atom N steht;

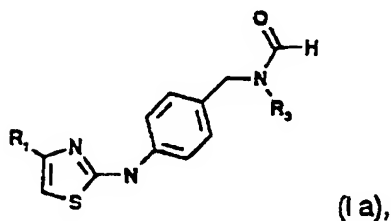
Ar Phenylen bedeutet;

R₁ Phenyl oder Pyridyl bedeutet;

R₂, falls X für C steht, die Bedeutungen von R₁ hat oder, falls X für N steht, Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl bedeutet;

R₃ C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₄-alkyl, Halogeno-C₁-C₄-alkyl, Aminocarbonyl-C₁-C₄-Alkyl, wobei die Aminogruppe unsubstituiert oder durch C₁-C₄-Alkyl oder Phenyl-C₁-C₄-alkyl unabhängig voneinander mono- oder di-substituiert ist, Phenyl-C₁-C₄-alkyl bedeutet;

- R_4 Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl bedeutet; oder
 wobei ein (hetero-)aromatischer Rest Phenylen, Phenyl oder Pyridyl unabhängig voneinander unsubstituiert oder
 ein- oder mehrfach durch einen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Al-
 koxy, Halogen, CF_3 , Cyano und Nitro substituiert ist;
 oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz davon.
 4. Verbindung gemäss Anspruch 1 der Formel (I), worin X für C steht; Y für S steht; oder ein pharmazeutisch ver-
 wendbares Salz davon.
 5. Verbindung gemäss Anspruch 1 der Formel (Ia)



worin

- R_1 Phenyl bedeutet, welches unsubstituiert oder ein oder mehrfach substituiert ist durch einen Substituenten ausge-
 wählt aus C_1 - C_4 -Alkyl und Halogen;
 R_3 C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy- C_1 - C_4 -alkyl, Halogeno- C_1 - C_4 -alkyl oder C_1 - C_4 -Alkyl, welches durch C_1 - C_4 -Alky-
 lamino-carbonyl substituiert ist, bedeutet; oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz davon.
 6. Verbindung gemäss Anspruch 5 der Formel (Ia), worin
 R_1 Phenyl, welches unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist durch C_1 - C_4 -Alkyl oder Halogen;
 R_3 C_1 - C_4 -Alkyl bedeutet; oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz davon.
 7. Verbindung gemäss Anspruch 5 der Formel (Ia), worin
 R_1 Phenyl oder Fluorphenyl, wie 3-Fluorphenyl, bedeutet; und R_3 C_1 - C_3 -Alkyl, wie Methyl, Ethyl oder Isopropyl,
 bedeutet; oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz davon.
 8. N-Isopropyl-N-[4-(4-phenyl-thiazol-2-ylamino)-benzyl]-formamid gemäss Anspruch 1 oder ein pharmazeutisch
 verwendbares Salz davon.
 9. Verwendung einer Verbindung mit der Formel (I) oder eines pharmazeutisch verwendbaren Salzes dieser Verbin-
 dung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung der Adipositas und verwandter Erkrankungen.
 10. Pharmazeutisches Präparat enthaltend eine Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 8 und einen pharma-
 zeutisch verwendbaren Hilfs- oder Zusatzstoff.